

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-194772

(43)Date of publication of application : 09.07.2003

(51)Int.Cl.

G01N 27/416  
G01N 27/28  
// G01N 1/00

(21)Application number : 2001-399366

(71)Applicant : TOSHIBA CORP

(22)Date of filing : 28.12.2001

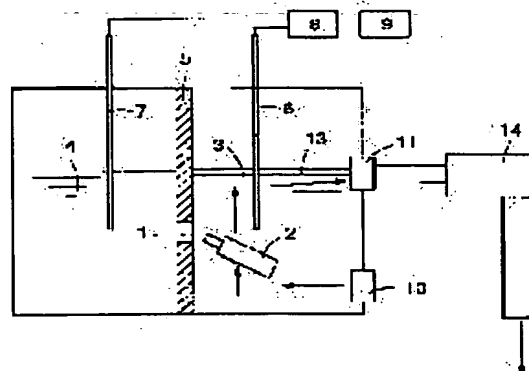
(72)Inventor : KAWANO KOICHIRO  
ISHIMORI YOSHIO  
TSUKUMO YOSHIKI  
KUDO AKIRA  
MIYAMOTO HIROHISA  
IWASAKI HIDEO  
SUDO HAJIME

## (54) SAMPLE LIQUID-MEASURING APPARATUS

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a sample liquid-measuring apparatus for easily exchanging a sensor comprising a lipid bimolecular film without spending much time.

SOLUTION: The sample liquid-measuring apparatus comprises a sample liquid-accommodation section, a reference liquid-accommodating section, a lipid bimolecular film that is provided in contact with both of a sample liquid and a reference liquid in each accommodation section, and a mechanism for allowing the sample liquid to flow as liquid flow in the sample liquid-accommodating section (or a mechanism for allowing the reference liquid to flow as a liquid flow in the reference liquid-accommodating section), thus detecting a dissolved substance in the sample liquid by measuring the potential difference between the sample liquid and the reference liquid. The sample liquid-measuring apparatus comprises a mechanism for damaging the lipid bimolecular film by jetting out a washing liquid to the lipid bimolecular film, and a mechanism for forming a new lipid bimolecular film by jetting out lipid for forming the lipid bimolecular film at a site where the lipid bimolecular film is broken.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

25.04.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-194772

(P2003-194772A)

(43)公開日 平成15年7月9日(2003.7.9)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード<sup>\*</sup>(参考)

G 0 1 N 27/416

G 0 1 N 27/28

3 0 1 Z 2 G 0 5 2

27/28

3 0 1

1/00

1 0 1 F

// G 0 1 N 1/00

1 0 1

27/46

3 4 1 G

3 4 1 M

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 7 頁)

(21)出願番号

特願2001-399366(P2001-399366)

(22)出願日

平成13年12月28日(2001.12.28)

(71)出願人 000003078

株式会社東芝

東京都港区芝浦一丁目1番1号

(72)発明者 川 野 浩一郎

神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株

式会社東芝研究開発センター内

(72)発明者 石 森 義 雄

神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株

式会社東芝研究開発センター内

(74)代理人 100075812

弁理士 吉武 賢次 (外3名)

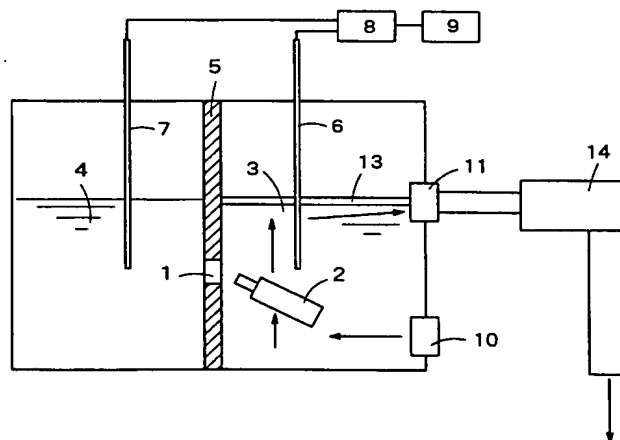
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 サンプル液測定装置

(57)【要約】

【課題】 脂質二分子膜からなるセンサの交換作業を手間や時間をかけることなく容易にできるサンプル液測定装置の提供。

【解決手段】 サンプル液収容部と、基準液収容部と、これらの各収容部内のサンプル液と基準液との両者に接触して設けられた脂質二分子膜と、前記サンプル液収容部内で前記サンプル液を液流として流動させるための機構（または前記基準液収容部内で前記基準液を液流として流動させるための機構）とを有してなり、前記サンプル液と前記基準液との電位差を測定してサンプル液中の溶解物を検出するためのサンプル液測定装置であって、前記脂質二分子膜に洗浄液を噴出してこの脂質二分子膜を破壊する機構と、前記脂質二分子膜が破壊された部位に脂質二分子膜形成用の脂質を噴出して新たな脂質二分子膜を成膜する機構とを具備していることを特徴とする、サンプル液測定装置。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 サンプル液収容部と、基準液収容部と、これらの各収容部内のサンプル液と基準液との両者に接触して設けられた脂質二分子膜と、前記サンプル液収容部内で前記サンプル液を液流として流動させるための機構とを有してなり、前記サンプル液と前記基準液との電位差を測定してサンプル液中の溶解物を検出するためのサンプル液測定装置であって、前記脂質二分子膜に洗浄液を噴出してこの脂質二分子膜を破壊する機構と、前記脂質二分子膜が破壊された部位に脂質二分子膜形成用の脂質を噴出して新たな脂質二分子膜を成膜する機構とを具備していることを特徴とするサンプル液測定装置。

【請求項 2】 前記サンプル液を液流として流動させるための機構は、前記脂質二分子膜を破壊する機構によって破壊された脂質二分子膜の断片ないしその溶解物ならびに脂質二分子膜形成用の脂質を、前記脂質二分子膜を破壊する機構および前記新たな脂質二分子膜を成膜する機構の近傍から流去させるように構成されてなる請求項 1 に記載にサンプル液測定装置。

【請求項 3】 サンプル液収容部と、基準液収容部と、これらの各収容部内のサンプル液と基準液との両者に接触して設けられた脂質二分子膜と、前記基準液収容部内で前記基準液を液流として流動させるための機構とを有してなり、前記サンプル液と前記基準液との電位差を測定してサンプル液中の溶解物を検出するためのサンプル液測定装置であって、前記脂質二分子膜に洗浄液を噴出してこの脂質二分子膜を破壊する機構と、前記脂質二分子膜が破壊された部位に脂質二分子膜形成用の脂質を噴出して新たな脂質二分子膜を成膜する機構とを具備していることを特徴とするサンプル液測定装置。

【請求項 4】 前記基準液を液流として流動させるための機構は、前記脂質二分子膜を破壊する機構によって破壊された脂質二分子膜の断片ないしその溶解物ならびに脂質二分子膜形成用の脂質を、前記脂質二分子膜を破壊する機構および前記新たな脂質二分子膜を成膜する機構の近傍から流去させるように構成されてなる請求項 3 に記載にサンプル液測定装置。

【請求項 5】 脂質二分子膜の破壊を、脂質二分子膜形成用の脂質の溶解温度以上の温度の洗浄液を使用して行う、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のサンプル液測定装置。

【請求項 6】 前記サンプル液収容部内で前記サンプル液を液流として流動させるための機構は、サンプル液を前記サンプル液収容部の下部に開口したサンプル液注入口から圧入し前記サンプル液収容部の上部から排出することによって、前記脂質二分子膜を破壊する機構および前記新たな脂質二分子膜を成膜する機構の近傍に上昇する液流を生じさせるものである、請求項 1 または 2 に記載のサンプル液測定装置。

【請求項 7】 前記基準液収容部内で前記基準液を液流と

して流動させるための機構は、基準液を前記基準液収容部の下部に開口した基準液注入口から圧入し前記基準液収容部の上部から排出することによって、前記脂質二分子膜を破壊する機構および前記新たな脂質二分子膜を成膜する機構の近傍に上昇する液流を生じさせるものである、請求項 3 または 4 に記載のサンプル液測定装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、サンプル液の測定装置に関するものである。さらに詳細には、本発明は、脂質二分子膜からなるセンサによって毒物等を測定することが可能なサンプル液測定装置に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 今日我々を取り巻く環境には、生体に有害である物質（広義の毒物）が多数存在している。例えば、水道水中のトリハロメタンや大気中のダイオキシンなどが念頭に浮かぶが、その他にも例数こそ少ないが、シアンやカドミウムと言ったいわゆる毒物による水道原水や地下水の汚染も時折新聞誌上を賑わしている。

【0003】 こうした毒物の検出をリアルタイムで行うための装置としては、脂質二分子膜を用いたセンサデバイスが提案されている（第 8 図、特開平 11-56389 号公報および特開 2001-91494 号公報等）。一般に、このようなセンサデバイスは、複数の水槽を持ち、その水槽隔壁の一部に毒物が作用できる脂質二分子膜を用いたセンサ部を具備し、水槽隔壁をはさむ基準液およびサンプル液の電位差を参照電極によって測定することによって毒物をセンシングすることのできる仕組みになっている。

## 【0004】

【発明の解決しようとする課題】 一般に、脂質二分子膜は、物理的振動や静電気などの外力に対して不安定であったり、長時間放置すると劣化したりすることが避けられず、その寿命も精々数日間程度という短いものであった。

【0005】 したがって、正確な測定を行うためには脂質二分子膜を度々交換する必要があるが、従来の装置では装置からサンプル液あるいは基準液を排出する必要があったり、交換作業に手間や時間がかかるなどの問題点があった。さらに、脂質二分子膜形成用の脂質は液体であるために取り扱いが困難であり、その脂質が含まれる溶剤の回収なども容易に行えないという問題点があった。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は、前記問題点を解決するためになされたものであって、センサの安定性、再現性を確保すると共に、その取り扱いを容易にする手段を提供するものであって、メンテナンスフリーでかつリアルタイムで、サンプル液（例えば地下水）中の溶解物（例えば毒物）の種類と量を決定することを可能

にする、サンプル液の測定装置に関するものである。

【0007】ここで、本発明によるサンプル液測定装置は、サンプル液収容部と、基準液収容部と、これらの各収容部内のサンプル液と基準液との両者に接触して設けられた脂質二分子膜と、前記サンプル液収容部内で前記サンプル液を液流として流動させるための機構とを有してなり、前記サンプル液と前記基準液との電位差を測定してサンプル液中の溶解物を検出するためのサンプル液測定装置であって、前記脂質二分子膜に洗浄液を噴出してこの脂質二分子膜を破壊する機構と、前記脂質二分子膜が破壊された部位に脂質二分子膜形成用の脂質を噴出して新たな脂質二分子膜を成膜する機構とを具備していること、を特徴とするものである。

【0008】そして、もう一つの本発明によるサンプル液測定装置は、サンプル液収容部と、基準液収容部と、これらの各収容部内のサンプル液と基準液との両者に接触して設けられた脂質二分子膜と、前記基準液収容部内で前記基準液を液流として流動させるための機構とを有してなり、前記サンプル液と前記基準液との電位差を測定してサンプル液中の溶解物を検出するためのサンプル液測定装置であって、前記脂質二分子膜に洗浄液を噴出してこの脂質二分子膜を破壊する機構と、前記脂質二分子膜が破壊された部位に脂質二分子膜形成用の脂質を噴出して新たな脂質二分子膜を成膜する機構とを具備していること、を特徴とするものである。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明の好ましい実施例について図面を参照して説明する。図1は、本発明によるサンプル液測定装置の概要を模式的に示すものである。図1において、1は脂質二分子膜であり、3はサンプル液収容部であり、4は基準液収容部であり、5は隔壁である。前記脂質二分子膜1は、隔壁5に開けられている貫通孔に設けられており、サンプル液収容部3に収容されたサンプル液と基準液収容部4に収容された基準液の両者に接し、サンプル液と基準液とを隔てている。

【0010】サンプル液収容部3の内部には電極6が設けられ、この電極6はサンプル液中に挿入されている。同様に、基準液収容部4の内部には電極7が設置され、この電極7は基準液中に挿入されている。これらの電極6および電極7によって前記脂質二分子膜1によって隔てられたサンプル液と基準液との間の電位差（即ち、膜電位）が例えばエレクトロメータのような計測装置8によって測定できるようになっている。この計測装置8によって得られたデータは、記録計9によって記録することができる。

【0011】2は、脂質二分子膜1を破壊する機構および新たな脂質二分子膜を成膜する機構である（以下、この「脂質二分子膜を破壊する機構」および「新たな脂質二分子膜を成膜する機構」を総称して「機構2」という場合がある）。この機構2は、複数の液噴出装置を備え

ていて、この液噴出装置から洗浄液および脂質二分子膜形成液を噴出することによって、脂質二分子膜1の破壊、新たな脂質二分子膜の成膜、および必要に応じて洗浄が行われるようになっている。

【0012】図1に具体的に示される本発明によるサンプル液測定装置は「機構2」（即ち、脂質二分子膜を破壊する機構および新たな脂質二分子膜を成膜する機構）がサンプル液収容部3の内部に設けられているものであるが、この「機構2」は基準液収容部4の内部に設けることができる。本発明によるもう一つのサンプル液測定装置は、前記機構2が基準液収容部4の内部に設けられているものである。

【0013】前記のサンプル液収容部3は、サンプル液の注入および排出ができるように構成されている。サンプル液の注入および排出は、例えばサンプル液収容部3の壁面に少なくとも一つ設けられた流通口を介して行われる。流通口からサンプル液をサンプル液収容部3に注入し、サンプル液の測定を行った後、前記と同一または異なる流通口から測定済みサンプル液の排出をすることが可能である。本発明では、複数の流通口を設け、サンプル液の注入口10および排出口11を設けることによって、サンプル液収容部3へのサンプル液の注入および排出が同時にかつ連続的に行なわれるようにすることが好ましい。図示されるように、サンプル液収容部4の下部に注入口10を設け、上部に排出口11を設ければ、脂質二分子膜1の周辺部にサンプル液の液流が生じて脂質二分子膜1には連続的にサンプル液が接触するようになる。このように、脂質二分子膜1にサンプル液を液流として連続的に接触させるとともにサンプル液と基準液との電位差を測定することによりサンプル液中の溶解物を連続的に検出することが可能になる。

【0014】一方、基準液収容部4も同様に基準液の注入および排出ができるように構成することができ、好ましくは基準液を基準液収容部の下部に導入し基準液収容部の上部から排出することによって、基準液収容部内部に上昇する基準液の液流を生じさせることができる。前記「機構2」（即ち、脂質二分子膜を破壊する機構および新たな脂質二分子膜を成膜する機構）が基準液収容部4の内部に設けられている場合、基準液収容部内部に上昇する基準液の液流を生じさせることが好ましい。

【0015】図2(a)および図2(b)は、脂質二分子膜1の破壊、形成および洗浄の概要を示すものである。これらの図2(a)および図2(b)に示される機構2は、脂質二分子膜を破壊する機構(2a)としてのインクジェット様の洗浄液噴出装置と、新たな脂質二分子膜を成膜する機構(2b)としてのインクジェット様の脂質二分子膜形成液噴出装置とからなっている。脂質二分子膜1の破壊は、図2(b)に示されるように、洗浄液噴出装置から隔壁5の貫通孔に設けられた脂質二分子膜1に向けて液を噴出することによって行うことがで

きる。また、新たな脂質二分子膜1の形成は、図2

(a)に示されるように、脂質二分子膜形成液噴出装置から上記貫通孔に脂質二分子膜形成液を供給し、そこに膜を形成させることによって行うことができる。

【0016】また、脂質二分子膜1の破壊は、洗浄液噴出装置からの洗浄液を脂質二分子膜1に接触させることによって行うことができる。

【0017】脂質二分子膜1の破壊を行う際に使用される洗浄液は、脂質二分子膜形成用の脂質の溶解温度以上の温度のものを使用することが好ましい。このことによって、脂質二分子膜1の破壊を短時間で確実に行うことができる。洗浄液を脂質の溶解温度のものとするために、洗浄液噴出装置に例えば電熱線のような加熱装置(図示せず)を設けることができる。

【0018】本発明において使用される脂質二分子膜1は、サンプル液中の溶解物質の作用によって生じる脂質二分子膜の何らかの変化(例えば、膜電位、電気容量、イオン透過性、発光、発熱、吸熱・吸熱などの変化)を利用して、サンプル液中の溶解物質の有無およびその濃度を検出するものである。そのような脂質二分子膜としては、実質的に脂質のみから構成される脂質二分子膜および各種の蛋白質や糖などの分子を付着ないし配合した脂質二分子膜等を例示することができる。脂質や蛋白質、糖の種類や量並びに脂質二分子膜の作製方法などを適宜選択することにより、測定目的ないしサンプル液等の具体的内容に応じた各種のセンサを製造することができる。

【0019】脂質二分子膜1からなるセンサ自体は従来公知のものであり、本発明でも従来公知の数々の脂質二分子膜をセンサとして利用することができる。本発明において好適な脂質二分子膜としては、モノオレイン、トリオレイン等の疑似脂質やリン脂質に抗体等の蛋白質や糖を付着ないし配合したもの等を例示することができる。

【0020】また、本発明において使用される洗浄液は、上記の脂質二分子膜1を破壊し、そして測定ないし廃液処理等に際し実質的に悪影響を及ぼさないものであるならば任意のものを使用することができる。本発明において好適な洗浄液としては、例えばトリトンX-100(商品名)などを例示することができる。サンプル液の溶媒およびサンプル液自身あるいは基準液なども、場合により洗浄液として利用可能である。一般に脂質二分子膜は不安定で劣化しやすいものであって反応性の低下や再現性が損なわれやすいものであるが、本発明によれば脂質二分子膜1の交換を容易に行うことができる。

【0021】脂質二分子膜1の破壊および洗浄は、一定時間ごとあるいはサンプル液の測定の前に行うことが好ましい。また、脂質二分子膜1の交換(即ち、脂質二分子膜1の破壊および形成)の必要までではないものの、一部汚れたり感度その他の性能低下が確認または予測さ

れる場合には、機構2を利用して脂質二分子膜1を洗浄することができる。

【0022】図3は、機構2によって脂質二分子膜を強制的に壊した後、形成し直したときの再現性を示すものである。横軸の「I」のとき脂質二分子膜の形成が行われ、「D」のとき脂質二分子膜の破壊が行われた。この図3に示されている通り、機構2によって交換した脂質二分子膜は、膜電位が交換の後もほぼ一定の値を示していることから、再現性が確保されていることがわかる。

【0023】なお、脂質二分子膜1の形成、破壊およびサンプル液の測定は、該脂質二分子膜に応力が発生しないような状態で行うことが好ましい。例えば、図4

(a)に示されるように、サンプル液収容部3におけるサンプル液と基準液収容部4における基準液との水頭をほぼ同じにして行うことが好ましい。図4(b)に示されるように、サンプル液収容部3におけるサンプル液と基準液収容部4における基準液との水頭の位置が異なると、脂質二分子膜1が接しているサンプル液と基準液との圧力差が過度であると、脂質二分子膜1の形成が困難になったり破損する場合があるからである。

【0024】上記のような機構2は、サンプル液収容部または基準液収容部において上昇する液流中に設置して、脂質二分子膜1の破壊および(または)洗浄が上昇する液体流中で行われるようにすることが好ましい。通常、脂質二分子膜形成用溶液および脂質二分子膜の破壊物はサンプル液よりも比重が小さいが、このような場合に破壊した脂質二分子膜の残骸や膜形成の際に生じた余分の膜形成液ないし汚れた洗浄液が収容部の液表面へ浮上するのが促進され、これらの系外への排出が容易になるからである。

【0025】上昇する液流は合目的な任意の方法によって生じさせることができる。例えば、図1に示されるように、サンプル液収容部3の下部に注入口10を、上部に排出口11を設けて機構2の周囲のサンプル液を上昇させることによって行うことができる。また、図5に示されるように、サンプル液収容部3の内部にしきり板12等で流路を設け、機構2の周囲に上昇する液流を発生させることもできる。このようにすれば、脂質二分子膜形成液等はサンプル液が供給されるたびに常に機構2および脂質二分子膜1の付近から排除されることになる。これによって脂質二分子膜1の清浄性が確保される。

【0026】そして、機構2は、図1および図5に示されるように、洗浄液および脂質二分子膜形成液が斜め上方に放出されるように設置するのが好ましい。これによって、成膜の際に生じた余分の脂質二分子膜形成液および汚れた洗浄液13等の排出が促進されると共に、脂質二分子膜1および機構2それ自体ならびにそれらの周辺部の汚染が有効に防止される。

【0027】図1において、サンプル液の表面部に浮上

した余分の脂質二分子膜形成液および汚れた洗浄液等 13 は、サンプル収容部 3 の排出口 11 から排出される。排出液は、必要に応じ、例えばフィルター 14 等の分離手段によって回収することができる。

【0028】図 6 および図 7 は、本発明による測定装置の好ましい一実施形態を示すものである。図 6 に示される測定装置において、脂質二分子膜からなるセンサは、図中の 20 の部位に形成される。「脂質二分子膜を破壊する機構」における洗浄液噴出装置のノズル 21 a、および「新たな脂質二分子膜を成膜する機構」における脂質二分子膜形成液噴出装置のノズル 21 b は、センサ 20 に向かって挿入されている。一方、サンプル液は、ノズル 22 から供給され、ノズル 23 よりオーバーフローするように構成されている。24 および 25 は、電極である。サンプル液は、脂質二分子膜の近傍に供給され、しかもサンプル液収容部 26 の容積が小さいためにセンサ 20 は敏感に反応する。このように、サンプル液収容部 26 の容積を小さく、配管を細くすることで、敏感なセンサデバイスを提供することができる。この図 6 では、センサデバイスにおけるサンプル液収容部 26 と基準液収容部 27 とを 45 度方向に対向させた態様が示されているが、本発明によるセンサデバイスは、図 7 に示すように 180 度対向させることも可能である。対向させる角度は、センサデバイスの配置などから、応用の範囲で変化させることができる。

【0029】

【発明の効果】本発明では、脂質二分子膜からなるセンサの交換作業を手間や時間をかけることなく容易に行うことができる。

【0030】このような本発明によれば、メンテナンス

フリーでかつリアルタイムで、サンプル液の測定（例えば、広範囲の毒物検出）を行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明によるサンプル液測定装置および方法の概要を示す図。

【図 2】本発明における脂質二分子膜の破壊、成膜および洗浄の概要を示す図。

【図 3】モノオレイン脂質からなる二分子膜の膜電位応答性を示す図。

【図 4】サンプル液収容部におけるサンプル液と基準液収容部における基準液との水頭の差によって脂質二分子膜にかかる応力発生を示す図。

【図 5】本発明によるサンプル液測定方法および装置の概要を示す図。

【図 6】本発明によるサンプル液測定装置（45 度対向型）の構造を示す図。

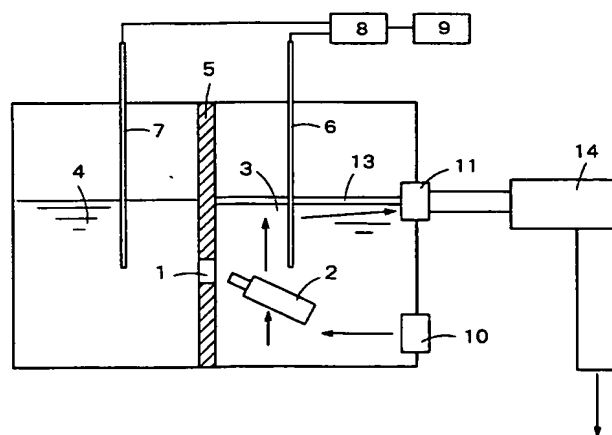
【図 7】本発明によるサンプル液測定装置（180 度対向型）の構造を示す図。

【図 8】従来のサンプル液測定装置の概要を示す図。

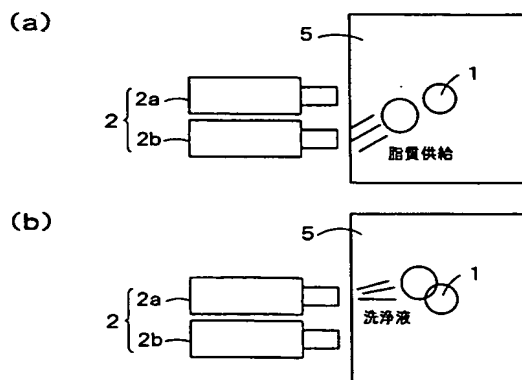
【符号の説明】

- 1 脂質二分子膜
- 2 a 脂質二分子膜を破壊する機構
- 2 b 新たな脂質二分子膜を成膜する機構
- 3 サンプル液収容部
- 4 基準液収容部
- 5 隔壁
- 6、7 電極
- 10 サンプル液注入口
- 11 サンプル液排出口

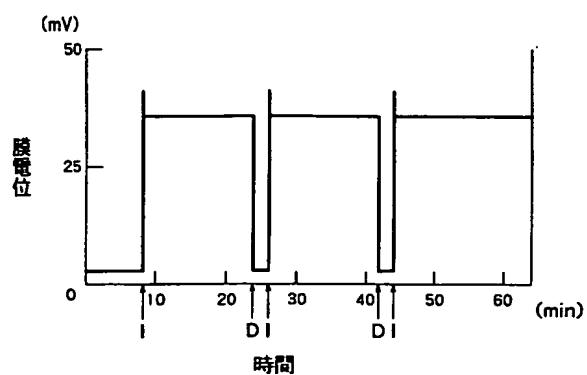
【図 1】



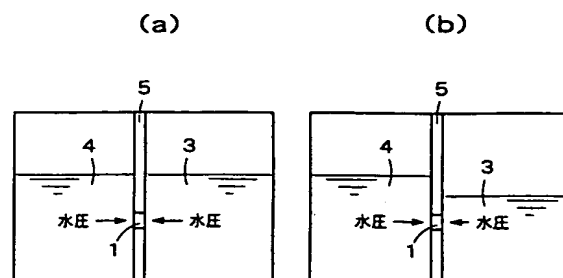
【図 2】



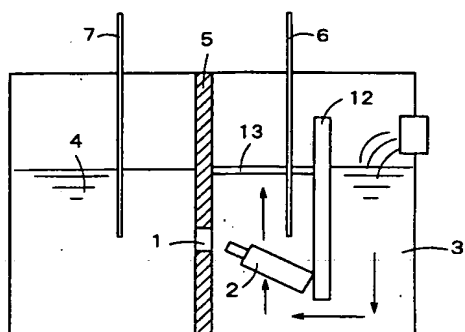
【図 3】



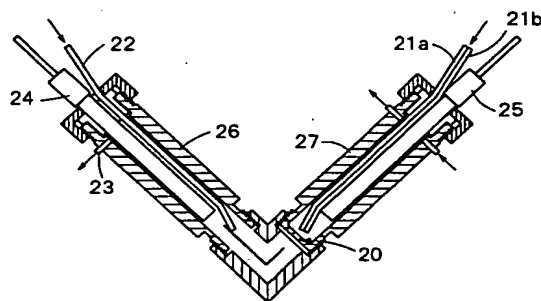
【図 4】



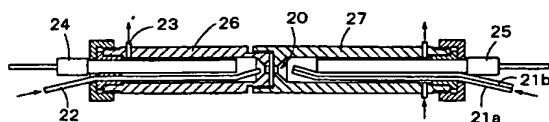
【図 5】



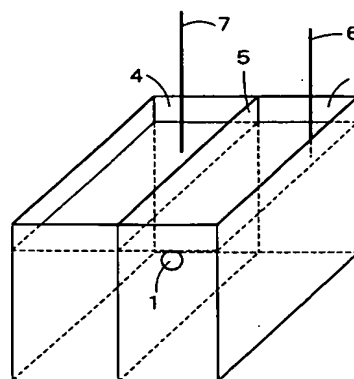
【図 6】



【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(72)発明者 津久茂 嘉 明  
神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株  
式会社東芝研究開発センター内

(72)発明者 工 藤 章  
神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株  
式会社東芝研究開発センター内

(72)発明者 官 本 浩 久  
神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株  
式会社東芝研究開発センター内

(72)発明者 岩 崎 秀 夫  
神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株  
式会社東芝研究開発センター内

(72)発明者 須 藤 肇  
神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株  
式会社東芝研究開発センター内

Fターム(参考) 2G052 AA06 AB22 AD46 CA03 CA04  
CA18 CA29 FC01 FC12 FC15  
FD06 GA23 JA04